

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003430

International filing date: 23 February 2005 (23.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-62907  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

23.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   3 月   5 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 6 2 9 0 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 6 2 9 0 7 ]

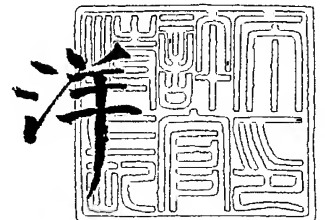
出   願   人            独 立 行 政 法 人 科 学 技 術 振 興 機 構  
Applicant(s):



2 0 0 5 年   3 月 3 1 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 NP03430-YS  
【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特許出願  
【提出日】 平成16年 3月 5日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A01K 67/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 福岡県福岡市城南区長尾四丁目 1 8 - 3 0 - 5 0 3  
    【氏名】 廣瀬 伸一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 青森県弘前市鉄砲町 2 - 2 初穂 3 1 1  
    【氏名】 兼子 直  
【発明者】  
    【住所又は居所】 青森県弘前市田園四丁目 1 - 6  
    【氏名】 岡田 元宏  
【発明者】  
    【住所又は居所】 福岡県福岡市早良区星の原団地 7 0 - 3 0 2  
    【氏名】 斉藤 亮  
【特許出願人】  
    【識別番号】 503360115  
    【氏名又は名称】 独立行政法人科学技術振興機構  
【代理人】  
    【識別番号】 100093230  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 西澤 利夫  
    【電話番号】 03-5778-0201  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 009911  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0316415

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

配列番号 1 の第284位SerがLeuに置換したヒト変異型CHRNA4に相当する非ヒト変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドを導入した全能性細胞を個体発生して得られる非ヒト動物またはその子孫動物であって、体細胞染色体中に上記ポリヌクレオチドを保有し、睡眠中にてんかん発作を自然発症することを特徴とするてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）。

## 【請求項 2】

非ヒト変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドが、脳皮質・海馬特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域に相当するポリヌクレオチドとの融合ポリヌクレオチドである請求項 1 のてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）。

## 【請求項 3】

非ヒト動物がラットであり、ラット変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドが、配列番号 2 の第865位cがt、第866位tがcに置換したヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドである請求項 1 または 2 のてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】てんかんモデル動物 (CHRNA4:S284L)

## 【技術分野】

## 【0001】

この出願の発明は、ヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかんと相同の遺伝子異常を有し、睡眠中にてんかん発作を自然発症するてんかんモデル動物に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

てんかんは、脳細胞の過剰な発射が原因となる反復発作によって特徴づけられる慢性的な脳疾患である。脳細胞の過剰な発射は様々な病因の結果であり、それ故に発作の進行や予後もてんかんの種類によって大きく異なる。従って、てんかんの治療にあたっては、正確な診断と適切な処置が求められている。

## 【0003】

てんかんの診断法や処理方法の開発、発展のための手段として「てんかんモデル動物」が使用されている。従来、てんかんモデル動物としては、カイニン酸 (kainic acid) の投与による薬物誘導てんかん動物やキンドリリング (閾値以下の電気脳刺激を繰り返す方法) 誘導てんかん動物が使用されてきた。

## 【0004】

しかしながら、これら従来のモデル動物は、強制的にけいれん発作を誘導させた動物に過ぎず、「けいれん発作」のモデル動物とはなり得たが、ヒトてんかんの真のモデル動物とはなり得なかった。

## 【0005】

一方、近年の分子生物学的研究の進展によって、幾つかのてんかん病型で遺伝子異常が同定され初めている。この出願の発明者らも、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんがニューロンニコチン性アセチルコリン受容体  $\alpha 4$  サブユニット (CHRNA4) 遺伝子の変異に関係すること (非特許文献 1)、そして CHRNA4 遺伝子の変異が具体的には第 284 位 Ser が Leu に置換することであることを見出している (非特許文献 2)。

【非特許文献 1】 Hirose, S. et al., Neurology 53:1749-1753, 1999.

【非特許文献 2】 Matsushima, N. et al., Epilepsy Res. 48:181-186, 2002

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

この出願の発明は、前記のとおり従来のてんかんモデル動物の問題点に鑑みてなされたものであり、ヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかんと相同の遺伝子異常 (変異型 CHRNA4 の発現) を有し、ヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかんと同一の身体症状 (睡眠中のてんかん発作) を自然発症する新しいてんかんモデル動物を提供することを課題としている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

この出願は、前記の課題を解決するための発明として、配列番号 1 の第 284 位 Ser が Leu に置換したヒト変異型 CHRNA4 に相当する非ヒト変異型 CHRNA4 をコードするポリヌクレオチドを導入した全能性細胞を個体発生して得られる非ヒト動物またはその子孫動物であって、体細胞染色体中に上記ポリヌクレオチドを保有し、睡眠中にてんかん発作を自然発症することを特徴とするてんかんモデル動物 (CHRNA4:S284L) を提供する。

## 【0008】

またこのてんかんモデル動物 (CHRNA4:S284L) においては、非ヒト変異型 CHRNA4 をコードするポリヌクレオチドが、脳皮質・海馬特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域に相当するポリヌクレオチドとの融合ポリヌクレオチドであることを好ましい態様としている。

## 【0009】

さらにこの発明のてんかんモデル動物 (CHRNA4:S284L) においては、非ヒト動物がラ

ットであり、ラット変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドが、配列番号2の第865位cがt、第866位tがcに置換したヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドであることを好ましい態様としている。

#### 【0010】

なお、この発明において「ポリヌクレオチド」とは、プリンまたはピリミジンが糖に $\beta$ -N-グリコシド結合したヌクレオシドのリン酸エステル（ヌクレオチドATP、GTP、CTP、UTP；またはdATP、dGTP、dCTP、dTTP）が複数個結合した分子を言う。

#### 【0011】

また「ヒト変異型CHRNA4に相当する非ヒト変異型CHRNA4」とは、ヒトCHRNA4（配列番号2）の第284位Serに相当する非ヒトCHRNA4のSerがLeuに置換していることを意味する。

#### 【0012】

この発明におけるその他の用語や概念は、発明の実施形態の説明や実施例において詳しく規定する。またこの発明を実施するために使用する様々な技術は、特にその出典を明示した技術を除いては、公知の文献等に基づいて当業者であれば容易かつ確実に実施可能である。例えば、遺伝子工学および分子生物学的技術はSambrook and Maniatis, in Molecular Cloning-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989; Ausubel, F. M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1995等に記載されている。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0013】

この発明のてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）は、あらゆる種類の非ヒト哺乳動物を対象として作出することができる。例えば、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウマ、ウシ等を対象として作出することができるが、実験動物としての汎用性や利便性を考慮してマウス、ラット等の使用が好ましい。

#### 【0014】

導入する「非ヒト変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチド」としては、対象とする動物種に対応した変異型CHRNA4ポリヌクレオチドを使用する。例えば、マウスCHRNA4のアミノ酸配列（配列番号5）とこれをコードするポリヌクレオチド（cDNA）配列（配列番号4）は公知（GenBank/NM-015730）であり、配列番号5の第286位SerがヒトCHRNA4の第284位Serに相当する。従って、「マウス変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチド」は、配列番号4における第960-962位のSerコドン（tct）をLeuコドン（ctt、ctc、cta、ctg、ttaまたはttg）に置換することによって作成することができる。また、ラットCHRNA4のアミノ酸配列（配列番号3）とこれをコードするポリヌクレオチド（cDNA）配列（配列番号2）は公知（GenBank/NM-024354）であり、配列番号3の第286位SerがヒトCHRNA4の第284位Serに相当する。従って、「ラット変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチド」は、配列番号2における第865-867位のSerコドン（tct）をLeuコドン（ctt、ctc、cta、ctg、ttaまたはttg）に置換することによって作成することができる。ヌクレオチドの置換は、市販の変異導入キットを用いる方法や、変異導入型PCR法等の公知の方法で行うことができる。

#### 【0015】

この非ヒト変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドはまた、脳皮質・海馬特異的に発現する遺伝子のプロモーター領域に相当するポリヌクレオチドとの融合ポリヌクレオチドとして導入することも好まし。このようなプロモーター領域としては、例えばPDGF- $\beta$  鎖プロモーター等を使用することができる。

#### 【0016】

この発明のてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）は、公知のトランスジェニック動物作成法（例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:7380-7384, 1980）に従って作成することができる。すなわち、前記のポリヌクレオチド（好ましくは融合ポリヌクレオチド）を非ヒト動物の分化全能性細胞に導入し、この細胞を個体へと発生させ、体細胞のゲノム中に導入ポリヌクレオチドが組み込まれた個体を選別することによって目的とするトラン

スジェニック動物を作製することができる。

#### 【0017】

ポリヌクレオチドを導入する分化全能性細胞としては、受精卵や初期胚を用いることができる。また培養細胞への遺伝子導入法としては、トランスジェニック動物個体の産出高率や次代への導入遺伝子の伝達効率を考慮した場合、DNAの物理的注入（マイクロインジェクション）法が最適である。遺伝子を注入した受精卵は、次に仮親の卵管に移植され、個体まで発生し出生した動物を里親につけて飼育させたのち、体の一部（尾部先端等）からDNAを抽出し、サザン解析やPCR法により導入したポリヌクレオチドの存在を確認する。導入ポリヌクレオチドの存在が確認された個体（ヘテロ接合体）を初代（Founder：F0）とすれば、導入遺伝子はその子（F1）の50%に伝達される。さらに、このF1個体の雌雄を交配させることにより、2倍体染色体の両方に導入遺伝子を有する個体（F2）を作出することができる。

#### 【0018】

なお、外来遺伝子を動物個体の染色体DNAに導入する方法としては、公知の標的遺伝子組換え法（ジーンターゲティング法：Science 244:1288-1292, 1989）を用いたノックイン（Knock In）法が知られている。このノックイン法では、動物個体の染色体DNAに存在する内在性遺伝子が外来性遺伝子に完全に置換される。従って、このノックイン法で作出された遺伝子導入動物は、内在性タンパク質は産生せず、この内在性タンパク質に相同な外来性（変異型）タンパク質のみを産生する。一方、この発明のてんかんモデル動物の作出に用いたトランスジェニック方法は、内在性遺伝子（CHRNA4遺伝子）は正常のままの状態、新たにその染色体DNAの任意の位置に変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドを導入する。このため、この発明のてんかんモデル動物では、正常なCHRNA4と変異型CHRNA4が共に産生されている。ニューロンニコチン性アセチルコリン受容体はイオンチャンネル（ $\alpha$ サブユニット2個、 $\beta$ サブユニット3個）として機能するタンパク質であるが、このようなイオンチャンネルはいずれかのサブユニットが変異していればチャンネル機能が変更する。従って、正常サブユニットと変異サブユニットが同時に発現してもよく、この出願の発明者らは、ノックイン法のように変異サブユニットを発現させるよりも、正常サブユニットと変異サブユニットを同時に発現させることがヒト型てんかん発作を呈するモデル動物として適切であるとのコンセプトに基づき、この出願の発明を完成させた。

#### 【0019】

この発明のてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）は、後記の実施例に示すように、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんと同様に、睡眠中にてんかん発作を自然発症するという優れた特性を有している。

#### 【0020】

以下、実施例を示してこの出願の発明についてさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明は以下の例によって限定されるものではない。

#### 【実施例1】

#### 【0021】

##### (1) 方法

##### (1-1) トランスジェニックラットの作成

ラットChrna4およびChrn2のcDNAは、ラット胎児cDNAパネル(Clontech, Palo Alto, CA)からPCR増幅し、pCRTL001IIベクター(Invitrogen, Carlsbad, CA)にサブクローニングした。ヒト夜間前頭葉てんかんと同様のミスセンス変位を生じさせるヌクレオチド置換(配列番号2の第865位C→T、第866位T→C; S286L)をQuickChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene, La Jolla, CA)を用いてChrna4 cDNAに導入した。野生型Chrna4とChrn2のcDNA、および変異型Chrna4 cDNAをpSP64 Poly(A)ベクター(Promega, Madison, WI)に導入して対応するcRNAsを作成し、アフリカツメガエル卵母細胞を用いたin vitro電気生理学的研究に使用した。変異型Chrna4 cDNAは、pCI-neoベクター(Promega)のヒトPDGF- $\beta$ 鎖プロモーターを保有する発現ベクターに挿入した。各クローニングステップ毎に、一連のシークエンシングプライマーを用いた複数回のシークエンシングによってクローンの

完全性を確認した。変異型Chrna4 cDNA を保有するベクターをSna BI and Nae Iで開裂し、変異型cDNAとPDGF- $\beta$  プロモーターを含む直鎖状断片を精製した。この断片を、Japan S LC, Inc社（浜松市）においてラット卵母細胞（SD）に注入し、トランスジェニックラットを作出した。

(1-2) トランスジェニックラットの遺伝子型の確認

トランスジェニックラットの尾部切断組織を、緩衝液 [50 mM Tris (pH 8), 10 mM EDT A, 100 mM sodium chloride, 1% (w/v) SDS, and 50 mg/ml proteinase K (Sigma)] 中で 55°Cで一晩消化した。RNase A 処理 (100  $\mu$ g/ml, 37°Cで1時間)の後、酢酸アシモニウムを終濃度2 Mとなるように加え、冷却し、遠心してタンパク質を沈殿させた。上清中のDNAを0.6 volの冷イソプロパノールで沈殿させ70%エタノールで洗浄した。DNAペレットを4°Cで一晩水に溶解した。DNA量は260 nmの吸光度で評価し、そのDNAの一部(50ng)をPCR増幅した。PCR産物は、自動配列決定装置(ABI 3100:Perkin Elmer Biosystems, Foster City, CA)によってシーケンシングした。

【0022】

その結果、作出されたトランスジェニックラットは、導入した変異型Chrna4 cDNAを体細胞染色体に保有することが確認された。

(1-3) トランスジェニックラットの脳波 (EEG) 測定

8-10週齢のトランスジェニックラットに対して脳波(EEG)を測定した。ハロタン (halothane) 麻酔 (ハロタンとO<sub>2</sub>の1.5%混合物とN<sub>2</sub>O) の後、ラットを脳固定装置に固定し、脳波測定用のテフロン (登録商標) 被覆ステンレス電極を左右大脳半球の前頭葉 (ブレグマよりA = 3.2 mm, L = 0.8 mm) に装着し、歯科用セメントで固定した。不関電極は、小脳部位の上部に埋め込んだ。脳波は、0.1  $\pm$  3 kHz 帯域に設定したテレメーター(Unimec Co., Tokyo, Japan)を用いて、電極装着の7日後から自由運動条件下で測定した。脳波分析は、Chart for windows(Adinstruments, Sydney, Australlia)も用いて行った。

【0023】

結果は図1に示したとおりである。軽睡眠期特有の紡錘波の後に、てんかん発作に特徴的な棘波群発 (図1中段) が十数秒持続した後に、極徐波複合に移行し、次第にその周波数が減少・振幅が増大 (図1下段) し、てんかん発作は部分発作から二次性全般化発作に移行した。

【0024】

以上のとおり、作出されたトランスジェニックラットは、変異型CHRNA4を発現し、睡眠中にてんかん発作を生じさせた。この変異型CHRNA4の発現という遺伝子型と、睡眠中にてんかん発作という身体症状から、このトランスジェニックラットがヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんのモデル動物として適格であることが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0025】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんと相同の遺伝子異常を有し、かつヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんと同様の症状 (睡眠中にてんかん発作) を有する動物が提供される。このてんかんモデル動物は、ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんの診断法の開発や、その治療法の開発等に極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】この発明のてんかんモデル動物の睡眠中の脳波記録である。上段は60秒間の記録であり、中段は棘波群発の記録 (15秒間)、下段は棘波群発が極徐波複合に移行し、次第にその周波数が減少・振幅が増大したことを示す記録 (15秒間) である。



## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Japan Science and Technology Agency

&lt;120&gt; Epilepsy-model animal

&lt;130&gt; NP03430

&lt;160&gt; 5

&lt;170&gt; PatentIn version 3.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 627

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Glu Leu Gly Gly Pro Gly Ala Pro Arg Leu Leu Pro Pro Leu Leu  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Thr Gly Leu Leu Arg Ala Ser Ser His Val Glu Thr  
 20 25 30

Arg Ala His Ala Glu Glu Arg Leu Leu Lys Lys Leu Phe Ser Gly Tyr  
 35 40 45

Asn Lys Trp Ser Arg Pro Val Ala Asn Ile Ser Asp Val Val Leu Val  
 50 55 60

Arg Phe Gly Leu Ser Ile Ala Gln Leu Ile Asp Val Asp Glu Lys Asn  
 65 70 75 80

Gln Met Met Thr Thr Asn Val Trp Val Lys Gln Glu Trp His Asp Tyr  
 85 90 95

Lys Leu Arg Trp Asp Pro Ala Asp Tyr Glu Asn Val Thr Ser Ile Arg  
 100 105 110

Ile Pro Ser Glu Leu Ile Trp Arg Pro Asp Ile Val Leu Tyr Asn Asn  
 115 120 125

Ala Asp Gly Asp Phe Ala Val Thr His Leu Thr Lys Ala His Leu Phe  
130 135 140

His Asp Gly Arg Val Gln Trp Thr Pro Pro Ala Ile Tyr Lys Ser Ser  
145 150 155 160

Cys Ser Ile Asp Val Thr Phe Phe Pro Phe Asp Gln Gln Asn Cys Thr  
165 170 175

Met Lys Phe Gly Ser Trp Thr Tyr Asp Lys Ala Lys Ile Asp Leu Val  
180 185 190

Asn Met His Ser Arg Val Asp Gln Leu Asp Phe Trp Glu Ser Gly Glu  
195 200 205

Trp Val Ile Val Asp Ala Val Gly Thr Tyr Asn Thr Arg Lys Tyr Glu  
210 215 220

Cys Cys Ala Glu Ile Tyr Pro Asp Ile Thr Tyr Ala Phe Val Ile Arg  
225 230 235 240

Arg Leu Pro Leu Phe Tyr Thr Ile Asn Leu Ile Ile Pro Cys Leu Leu  
245 250 255

Ile Ser Cys Leu Thr Val Leu Val Phe Tyr Leu Pro Ser Glu Cys Gly  
260 265 270

Glu Lys Ile Thr Leu Cys Ile Ser Val Leu Leu Ser Leu Thr Val Phe  
275 280 285

Leu Leu Leu Ile Thr Glu Ile Ile Pro Ser Thr Ser Leu Val Ile Pro  
290 295 300

Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Thr Met Ile Phe Val Thr Leu Ser  
305 310 315 320

Ile Val Ile Thr Val Phe Val Leu Asn Val His His Arg Ser Pro Arg  
325 330 335

Thr His Thr Met Pro Thr Trp Val Arg Arg Val Phe Leu Asp Ile Val  
340 345 350

Pro Arg Leu Leu Leu Met Lys Arg Pro Ser Val Val Lys Asp Asn Cys  
355 360 365

Arg Arg Leu Ile Glu Ser Met His Lys Met Ala Ser Ala Pro Arg Phe  
370 375 380

Trp Pro Glu Pro Glu Gly Glu Pro Pro Ala Thr Ser Gly Thr Gln Ser  
385 390 395 400

Leu His Pro Pro Ser Pro Ser Phe Cys Val Pro Leu Asp Val Pro Ala  
405 410 415

Glu Pro Gly Pro Ser Cys Lys Ser Pro Ser Asp Gln Leu Pro Pro Gln  
420 425 430

Gln Pro Leu Glu Ala Glu Lys Ala Ser Pro His Pro Ser Pro Gly Pro  
435 440 445

Cys Arg Pro Pro His Gly Thr Gln Ala Pro Gly Leu Ala Lys Ala Arg  
450 455 460

Ser Leu Ser Val Gln His Met Ser Ser Pro Gly Glu Ala Val Glu Gly  
465 470 475 480

Gly Val Arg Cys Arg Ser Arg Ser Ile Gln Tyr Cys Val Pro Arg Asp  
485 490 495

Asp Ala Ala Pro Glu Ala Asp Gly Gln Ala Ala Gly Ala Leu Ala Ser  
500 505 510

Arg Asn Thr His Ser Ala Glu Leu Pro Pro Pro Asp Gln Pro Ser Pro  
515 520 525

Cys Lys Cys Thr Cys Lys Lys Glu Pro Ser Ser Val Ser Pro Ser Ala  
 530 535 540

Thr Val Lys Thr Arg Ser Thr Lys Ala Pro Pro Pro His Leu Pro Leu  
 545 550 555 560

Ser Pro Ala Leu Thr Arg Ala Val Glu Gly Val Gln Tyr Ile Ala Asp  
 565 570 575

His Leu Lys Ala Glu Asp Thr Asp Phe Ser Val Lys Glu Asp Trp Lys  
 580 585 590

Tyr Val Ala Met Val Ile Asp Arg Ile Phe Leu Trp Met Phe Ile Ile  
 595 600 605

Val Cys Leu Leu Gly Thr Val Gly Leu Phe Leu Pro Pro Trp Leu Ala  
 610 615 620

Gly Met Ile  
 625

<210> 2  
 <211> 2149  
 <212> DNA  
 <213> Rattus norvegicus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (10)..(1902)  
 <223>

<300>  
 <308> GenBank/NM\_024354  
 <309> 2003-12-21

<400> 2  
 agcttcacc atg gcc aat tcg ggc ccc ggg gcg ccg ccg ctg ctg cta 51  
 Met Ala Asn Ser Gly Pro Gly Ala Pro Pro Pro Leu Leu Leu  
 1 5 10

ctg ccg ctg ctg ctg ctc cta ggg acc ggc ctc ttg cct gct agc agc 99

Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Leu	Leu	Pro	Ala	Ser	Ser	
15					20					25					30	
cac	ata	gag	acc	cgg	gcc	cat	gcg	gag	gag	cgg	ctc	ctg	aag	aga	ctc	147
His	Ile	Glu	Thr	Arg	Ala	His	Ala	Glu	Glu	Arg	Leu	Leu	Lys	Arg	Leu	
				35				40					45			
ttc	tcc	ggt	tac	aac	aag	tgg	tct	cgg	cca	gta	ggc	aat	atc	tca	gat	195
Phe	Ser	Gly	Tyr	Asn	Lys	Trp	Ser	Arg	Pro	Val	Gly	Asn	Ile	Ser	Asp	
			50					55				60				
gtg	gtc	ctc	gtc	cgc	ttt	ggc	ttg	tcc	att	gct	cag	ctc	att	gac	gtg	243
Val	Val	Leu	Val	Arg	Phe	Gly	Leu	Ser	Ile	Ala	Gln	Leu	Ile	Asp	Val	
		65				70					75					
gac	gag	aag	aac	cag	atg	atg	aca	acc	aac	gtg	tgg	gtg	aag	cag	gag	291
Asp	Glu	Lys	Asn	Gln	Met	Met	Thr	Thr	Asn	Val	Trp	Val	Lys	Gln	Glu	
	80					85					90					
tgg	cac	gac	tac	aag	ctg	cgc	tgg	gac	cct	ggt	gac	tac	gag	aat	gtc	339
Trp	His	Asp	Tyr	Lys	Leu	Arg	Trp	Asp	Pro	Gly	Asp	Tyr	Glu	Asn	Val	
95					100					105					110	
acc	tcc	atc	cgc	atc	ccc	tct	gaa	ctc	atc	tgg	agg	cct	gac	atc	gtc	387
Thr	Ser	Ile	Arg	Ile	Pro	Ser	Glu	Leu	Ile	Trp	Arg	Pro	Asp	Ile	Val	
				115						120				125		
ctc	tac	aac	aat	gcg	gat	gga	gac	ttt	gca	gtc	acc	cac	ctg	acc	aag	435
Leu	Tyr	Asn	Asn	Ala	Asp	Gly	Asp	Phe	Ala	Val	Thr	His	Leu	Thr	Lys	
			130					135					140			
gcc	cac	ctg	ttc	tat	gac	gga	agg	gtg	cag	tgg	aca	ccc	cca	gcc	atc	483
Ala	His	Leu	Phe	Tyr	Asp	Gly	Arg	Val	Gln	Trp	Thr	Pro	Pro	Ala	Ile	
		145					150					155				
tat	aag	agc	tcc	tgc	agc	atc	gac	gtc	acc	ttc	ttc	ccc	ttt	gac	cag	531
Tyr	Lys	Ser	Ser	Cys	Ser	Ile	Asp	Val	Thr	Phe	Phe	Pro	Phe	Asp	Gln	
	160					165				170						
cag	aac	tgt	acc	atg	aag	ttt	gga	tcc	tgg	acc	tac	gac	aag	gcc	aag	579
Gln	Asn	Cys	Thr	Met	Lys	Phe	Gly	Ser	Trp	Thr	Tyr	Asp	Lys	Ala	Lys	
175					180					185				190		
att	gac	tta	gtg	agc	att	cat	agc	cgt	gtg	gac	caa	ctg	gac	ttc	tgg	627
Ile	Asp	Leu	Val	Ser	Ile	His	Ser	Arg	Val	Asp	Gln	Leu	Asp	Phe	Trp	
				195					200					205		
gaa	agt	ggg	gag	tgg	gtc	atc	gtg	gat	gct	gtg	ggc	acc	tac	aac	acc	675
Glu	Ser	Gly	Glu	Trp	Val	Ile	Val	Asp	Ala	Val	Gly	Thr	Tyr	Asn	Thr	
			210					215						220		

agg aag tac gag tgc tgt gcc gag atc tat cct gac atc acc tat gcc 723  
 Arg Lys Tyr Glu Cys Cys Ala Glu Ile Tyr Pro Asp Ile Thr Tyr Ala  
           225                                  230                                  235

ttc atc atc cga cgc ctg ccg cta ttc tac acc atc aac ctc atc atc 771  
 Phe Ile Ile Arg Arg Leu Pro Leu Phe Tyr Thr Ile Asn Leu Ile Ile  
           240                                  245                                  250

ccg tgc ctg ctc atc tcc tgt ctc acc gtg ctg gtc ttc tat ctg cct 819  
 Pro Cys Leu Leu Ile Ser Cys Leu Thr Val Leu Val Phe Tyr Leu Pro  
           255                                  260                                  265                                  270

tca gag tgt ggc gag aag gtc aca ctg tgc atc tcg gtg ctg ctt tct 867  
 Ser Glu Cys Gly Glu Lys Val Thr Leu Cys Ile Ser Val Leu Leu Ser  
                                   275                                  280                                  285

ctc acc gtc ttc ctg ctg ctc atc acc gag atc atc ccg tcc acc tcg 915  
 Leu Thr Val Phe Leu Leu Leu Ile Thr Glu Ile Ile Pro Ser Thr Ser  
                                   290                                  295                                  300

ctg gtc atc ccg ctc atc ggc gag tac ctc ctc ttc acc atg atc ttc 963  
 Leu Val Ile Pro Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Thr Met Ile Phe  
                                   305                                  310                                  315

gtc acc ctc tcc atc gtc atc acg gtc ttc gtg ctc aat gtg cac cac 1011  
 Val Thr Leu Ser Ile Val Ile Thr Val Phe Val Leu Asn Val His His  
           320                                  325                                  330

cgc tcg cca cgc aca cac acg atg ccc gcc tgg gtg cgt aga gtc ttc 1059  
 Arg Ser Pro Arg Thr His Thr Met Pro Ala Trp Val Arg Arg Val Phe  
           335                                  340                                  345                                  350

ctg gac atc gtg cct cgc ctc ctc ttc atg aag cgc ccc tct gtg gtc 1107  
 Leu Asp Ile Val Pro Arg Leu Leu Phe Met Lys Arg Pro Ser Val Val  
                                   355                                  360                                  365

aaa gac aac tgc cgg aga ctt att gag tcc atg cac aag atg gcc aac 1155  
 Lys Asp Asn Cys Arg Arg Leu Ile Glu Ser Met His Lys Met Ala Asn  
                                   370                                  375                                  380

gcc ccc cgc ttc tgg cca gag cct gtg ggc gag ccc ggc atc ttg agt 1203  
 Ala Pro Arg Phe Trp Pro Glu Pro Val Gly Glu Pro Gly Ile Leu Ser  
                                   385                                  390                                  395

gac atc tgc aac caa ggt ctg tca cct gcc cca act ttc tgc aac ccc 1251  
 Asp Ile Cys Asn Gln Gly Leu Ser Pro Ala Pro Thr Phe Cys Asn Pro  
           400                                  405                                  410

acg gac aca gca gtc gag acc cag cct acg tgc agg tca ccc ccc ctt 1299

Thr 415	Asp	Thr	Ala	Val	Glu 420	Thr	Gln	Pro	Thr	Cys 425	Arg	Ser	Pro	Pro	Leu 430	
gag	gtc	cct	gac	ttg	aag	aca	tca	gag	gtt	gag	aag	gcc	agt	ccc	tgt	1347
Glu	Val	Pro	Asp	Leu	Lys	Thr	Ser	Glu	Val	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Cys	
				435					440					445		
cca	tcg	cct	ggc	tcc	tgt	cct	cca	ccc	aag	agc	agc	agt	ggg	gct	cca	1395
Pro	Ser	Pro	Gly	Ser	Cys	Pro	Pro	Pro	Lys	Ser	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	
			450					455					460			
atg	ctc	atc	aaa	gcc	agg	tcc	ctg	agt	gtc	cag	cat	gtg	ccc	agc	tcc	1443
Met	Leu	Ile	Lys	Ala	Arg	Ser	Leu	Ser	Val	Gln	His	Val	Pro	Ser	Ser	
		465					470					475				
caa	gaa	gca	gca	gaa	gat	ggc	atc	cgc	tgc	cgg	tct	cgg	agt	atc	cag	1491
Gln	Glu	Ala	Ala	Glu	Asp	Gly	Ile	Arg	Cys	Arg	Ser	Arg	Ser	Ile	Gln	
	480					485				490						
tac	tgt	gtt	tcc	caa	gat	gga	gct	gcc	tcc	ctg	gct	gac	agc	aag	ccc	1539
Tyr	Cys	Val	Ser	Gln	Asp	Gly	Ala	Ala	Ser	Leu	Ala	Asp	Ser	Lys	Pro	
495					500					505					510	
acc	agc	tcc	ccg	acc	tcc	ctg	aag	gcc	cgt	cca	tcc	cag	ctt	ccc	gtg	1587
Thr	Ser	Ser	Pro	Thr	Ser	Leu	Lys	Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Leu	Pro	Val	
				515					520					525		
tca	gac	cag	gcc	tct	cca	tgc	aaa	tgc	aca	tgc	aag	gaa	cca	tct	cct	1635
Ser	Asp	Gln	Ala	Ser	Pro	Cys	Lys	Cys	Thr	Cys	Lys	Glu	Pro	Ser	Pro	
			530					535					540			
gtg	tcc	cca	gtc	act	gtg	ctc	aag	gcg	gga	ggc	acc	aaa	gca	cct	ccc	1683
Val	Ser	Pro	Val	Thr	Val	Leu	Lys	Ala	Gly	Gly	Thr	Lys	Ala	Pro	Pro	
		545					550					555				
caa	cac	ctg	ccc	ctg	tca	cca	gcc	ctg	aca	cgg	gca	gta	gaa	ggc	gtc	1731
Gln	His	Leu	Pro	Leu	Ser	Pro	Ala	Leu	Thr	Arg	Ala	Val	Glu	Gly	Val	
	560					565				570						
cag	tac	att	gca	gac	cac	ctc	aag	gca	gaa	gac	act	gac	ttc	tcg	gtg	1779
Gln	Tyr	Ile	Ala	Asp	His	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Asp	Phe	Ser	Val	
575					580					585					590	
aag	gag	gac	tgg	aaa	tac	gtg	gcc	atg	gtc	att	gac	cga	atc	ttc	ctc	1827
Lys	Glu	Asp	Trp	Lys	Tyr	Val	Ala	Met	Val	Ile	Asp	Arg	Ile	Phe	Leu	
				595				600						605		
tgg	atg	ttc	atc	att	gtc	tgc	ctt	ctg	ggc	act	gtg	gga	ctc	ttc	ctg	1875
Trp	Met	Phe	Ile	Ile	Val	Cys	Leu	Leu	Gly	Thr	Val	Gly	Leu	Phe	Leu	
			610				615						620			

cct ccc tgg ctg gct ggt atg atc tag ggacgtggtg gtgcccagct 1922  
 Pro Pro Trp Leu Ala Gly Met Ile  
           625                                630

cccacatctc ttagggcca tacgactcgt cagtcacca catcttccaa accggctgac 1982

catgagacac cctaggagag agatgatgct tcttgggaga tggaagttgg ccctggttct 2042

agtcagacta tgggcgtggt tggagagaaa tgagggtga tacagttgca ggccgagtcc 2102

ccattaaagt ttctccagag caagtggcag tactccctga cttacag 2149

<210> 3

<211> 630

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 3

Met Ala Asn Ser Gly Pro Gly Ala Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro  
 1                                5                                10                                15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly Leu Leu Pro Ala Ser Ser His Ile  
                                 20                                25                                30

Glu Thr Arg Ala His Ala Glu Glu Arg Leu Leu Lys Arg Leu Phe Ser  
                                 35                                40                                45

Gly Tyr Asn Lys Trp Ser Arg Pro Val Gly Asn Ile Ser Asp Val Val  
                                 50                                55                                60

Leu Val Arg Phe Gly Leu Ser Ile Ala Gln Leu Ile Asp Val Asp Glu  
 65                                70                                75                                80

Lys Asn Gln Met Met Thr Thr Asn Val Trp Val Lys Gln Glu Trp His  
                                 85                                90                                95

Asp Tyr Lys Leu Arg Trp Asp Pro Gly Asp Tyr Glu Asn Val Thr Ser  
                                 100                                105                                110

Ile Arg Ile Pro Ser Glu Leu Ile Trp Arg Pro Asp Ile Val Leu Tyr



115

120

125

Asn Asn Ala Asp Gly Asp Phe Ala Val Thr His Leu Thr Lys Ala His  
130 135 140

Leu Phe Tyr Asp Gly Arg Val Gln Trp Thr Pro Pro Ala Ile Tyr Lys  
145 150 155 160

Ser Ser Cys Ser Ile Asp Val Thr Phe Phe Pro Phe Asp Gln Gln Asn  
165 170 175

Cys Thr Met Lys Phe Gly Ser Trp Thr Tyr Asp Lys Ala Lys Ile Asp  
180 185 190

Leu Val Ser Ile His Ser Arg Val Asp Gln Leu Asp Phe Trp Glu Ser  
195 200 205

Gly Glu Trp Val Ile Val Asp Ala Val Gly Thr Tyr Asn Thr Arg Lys  
210 215 220

Tyr Glu Cys Cys Ala Glu Ile Tyr Pro Asp Ile Thr Tyr Ala Phe Ile  
225 230 235 240

Ile Arg Arg Leu Pro Leu Phe Tyr Thr Ile Asn Leu Ile Ile Pro Cys  
245 250 255

Leu Leu Ile Ser Cys Leu Thr Val Leu Val Phe Tyr Leu Pro Ser Glu  
260 265 270

Cys Gly Glu Lys Val Thr Leu Cys Ile Ser Val Leu Leu Ser Leu Thr  
275 280 285

Val Phe Leu Leu Leu Ile Thr Glu Ile Ile Pro Ser Thr Ser Leu Val  
290 295 300

Ile Pro Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Thr Met Ile Phe Val Thr  
305 310 315 320

Leu Ser Ile Val Ile Thr Val Phe Val Leu Asn Val His His Arg Ser  
325 330 335

Pro Arg Thr His Thr Met Pro Ala Trp Val Arg Arg Val Phe Leu Asp  
340 345 350

Ile Val Pro Arg Leu Leu Phe Met Lys Arg Pro Ser Val Val Lys Asp  
355 360 365

Asn Cys Arg Arg Leu Ile Glu Ser Met His Lys Met Ala Asn Ala Pro  
370 375 380

Arg Phe Trp Pro Glu Pro Val Gly Glu Pro Gly Ile Leu Ser Asp Ile  
385 390 395 400

Cys Asn Gln Gly Leu Ser Pro Ala Pro Thr Phe Cys Asn Pro Thr Asp  
405 410 415

Thr Ala Val Glu Thr Gln Pro Thr Cys Arg Ser Pro Pro Leu Glu Val  
420 425 430

Pro Asp Leu Lys Thr Ser Glu Val Glu Lys Ala Ser Pro Cys Pro Ser  
435 440 445

Pro Gly Ser Cys Pro Pro Pro Lys Ser Ser Ser Gly Ala Pro Met Leu  
450 455 460

Ile Lys Ala Arg Ser Leu Ser Val Gln His Val Pro Ser Ser Gln Glu  
465 470 475 480

Ala Ala Glu Asp Gly Ile Arg Cys Arg Ser Arg Ser Ile Gln Tyr Cys  
485 490 495

Val Ser Gln Asp Gly Ala Ala Ser Leu Ala Asp Ser Lys Pro Thr Ser  
500 505 510

Ser Pro Thr Ser Leu Lys Ala Arg Pro Ser Gln Leu Pro Val Ser Asp

515

520

525

Gln Ala Ser Pro Cys Lys Cys Thr Cys Lys Glu Pro Ser Pro Val Ser  
530 535 540

Pro Val Thr Val Leu Lys Ala Gly Gly Thr Lys Ala Pro Pro Gln His  
545 550 555 560

Leu Pro Leu Ser Pro Ala Leu Thr Arg Ala Val Glu Gly Val Gln Tyr  
565 570 575

Ile Ala Asp His Leu Lys Ala Glu Asp Thr Asp Phe Ser Val Lys Glu  
580 585 590

Asp Trp Lys Tyr Val Ala Met Val Ile Asp Arg Ile Phe Leu Trp Met  
595 600 605

Phe Ile Ile Val Cys Leu Leu Gly Thr Val Gly Leu Phe Leu Pro Pro  
610 615 620

Trp Leu Ala Gly Met Ile  
625 630

<210> 4  
<211> 4508  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<220>  
<221> CDS  
<222> (105)..(1994)  
<223>

<300>  
<308> GenBank/NM\_015730  
<309> 2003-12-23

<400> 4  
cgagcggccg cgacacgggg catgaagttg ggtgcgcgcg ggtctcggag cggaggcgcg 60

gtactgccgg gagccgccct cgtctagagc ccgttctgtg agcc atg gag atc ggg 116

Met Glu Ile Gly

1

ggc tcc ggg gcg ccg ccg ccg ctg ctg ctc ctg ccg ctc ctg ctg ctc	164
Gly Ser Gly Ala Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu	
5 10 15 20	
tta ggg acc ggc ctc ttg cct gct agc agc cac ata gag acc cgg gcc	212
Leu Gly Thr Gly Leu Leu Pro Ala Ser Ser His Ile Glu Thr Arg Ala	
25 30 35	
cat gcg gag gag cgg ctc ctg aag aga ctc ttc tct ggc tac aac aag	260
His Ala Glu Glu Arg Leu Leu Lys Arg Leu Phe Ser Gly Tyr Asn Lys	
40 45 50	
tgg tct cgg cca gta gcc aat atc tca gat gtg gtc ctt gtc cgc ttt	308
Trp Ser Arg Pro Val Ala Asn Ile Ser Asp Val Val Leu Val Arg Phe	
55 60 65	
ggc ttg tcg att gct cag ctc att gat gtg gat gag aaa aac cag atg	356
Gly Leu Ser Ile Ala Gln Leu Ile Asp Val Asp Glu Lys Asn Gln Met	
70 75 80	
atg acg acc aac gtg tgg gtg aag cag gag tgg cat gac tac aaa ctg	404
Met Thr Thr Asn Val Trp Val Lys Gln Glu Trp His Asp Tyr Lys Leu	
85 90 95 100	
cgc tgg gac cct ggt gac tac gag aat gtc acc tcc atc cgc atc cca	452
Arg Trp Asp Pro Gly Asp Tyr Glu Asn Val Thr Ser Ile Arg Ile Pro	
105 110 115	
tct gaa ctc atc tgg agg cct gac atc gtc ctc tac aac aac gcg gac	500
Ser Glu Leu Ile Trp Arg Pro Asp Ile Val Leu Tyr Asn Asn Ala Asp	
120 125 130	
ggg gac ttt gca gtc acc cac cta acc aaa gcc cac ctg ttc tat gat	548
Gly Asp Phe Ala Val Thr His Leu Thr Lys Ala His Leu Phe Tyr Asp	
135 140 145	
ggg cgt gtg cag tgg aca ccc ccg gcc atc tat aag agc tcc tgc agc	596
Gly Arg Val Gln Trp Thr Pro Pro Ala Ile Tyr Lys Ser Ser Cys Ser	
150 155 160	
atc gac gtc acc ttc ttc ccc ttc gac cag cag aac tgt acc atg aag	644
Ile Asp Val Thr Phe Phe Pro Phe Asp Gln Gln Asn Cys Thr Met Lys	
165 170 175 180	
ttt ggg tcc tgg acc tac gac aag gcc aag att gac ttg gtg agc atg	692
Phe Gly Ser Trp Thr Tyr Asp Lys Ala Lys Ile Asp Leu Val Ser Met	
185 190 195	

cac agc cgt gtg gac caa ctg gac ttc tgg gaa agt ggg gag tgg gtc His Ser Arg Val Asp Gln Leu Asp Phe Trp Glu Ser Gly Glu Trp Val 200 205 210	740
att gtg gat gcc gtg ggc acc tac aac acc agg aag tat gaa tgc tgt Ile Val Asp Ala Val Gly Thr Tyr Asn Thr Arg Lys Tyr Glu Cys Cys 215 220 225	788
gcc gag atc tat cct gac atc acc tac gcc ttc atc atc cgc cga ctg Ala Glu Ile Tyr Pro Asp Ile Thr Tyr Ala Phe Ile Ile Arg Arg Leu 230 235 240	836
cca ctg ttc tac acc atc aac ctt atc atc ccg tgc ctg ctc atc tcc Pro Leu Phe Tyr Thr Ile Asn Leu Ile Ile Pro Cys Leu Leu Ile Ser 245 250 255 260	884
tgc ctc acc gtg ctg gtc ttc tat ctg ccc tcg gag tgc ggc gag aag Cys Leu Thr Val Leu Val Phe Tyr Leu Pro Ser Glu Cys Gly Glu Lys 265 270 275	932
gtc acg ctg tgc atc tcg gtg ctg ctt tct ctc acc gtc ttc ctg ctg Val Thr Leu Cys Ile Ser Val Leu Leu Ser Leu Thr Val Phe Leu Leu 280 285 290	980
ctc atc acc gag atc atc ccg tcc acc tcg ctg gtc atc ccg ctc atc Leu Ile Thr Glu Ile Ile Pro Ser Thr Ser Leu Val Ile Pro Leu Ile 295 300 305	1028
ggc gag tac ctg ctc ttc acc atg atc ttc gtc acc ctc tcc att gtc Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Thr Met Ile Phe Val Thr Leu Ser Ile Val 310 315 320	1076
atc acg gtc ttc gtg ctc aat gta cac cac cgc tca cca cgc aca cac Ile Thr Val Phe Val Leu Asn Val His His Arg Ser Pro Arg Thr His 325 330 335 340	1124
acc atg ccc gcc tgg gtg cgc aga gtc ttc ctg gac att gtg ccc cgt Thr Met Pro Ala Trp Val Arg Arg Val Phe Leu Asp Ile Val Pro Arg 345 350 355	1172
ctc ctc ttc atg aag cgc cca tct gtg gtc aaa gac aac tgc cgg aga Leu Leu Phe Met Lys Arg Pro Ser Val Val Lys Asp Asn Cys Arg Arg 360 365 370	1220
ctt atc gaa tcc atg cac aag atg gcc aac gcc cct cgt ttc tgg cca Leu Ile Glu Ser Met His Lys Met Ala Asn Ala Pro Arg Phe Trp Pro 375 380 385	1268
gag cct gag agt gag ccc ggc atc ttg ggt gac atc tgc aac caa ggc	1316

Glu	Pro	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Ile	Leu	Gly	Asp	Ile	Cys	Asn	Gln	Gly		
390						395					400						
ctg	tca	cct	gcc	cca	act	ttc	tgc	aac	cgc	atg	gac	aca	gca	gtc	gag	1364	
Leu	Ser	Pro	Ala	Pro	Thr	Phe	Cys	Asn	Arg	Met	Asp	Thr	Ala	Val	Glu		
405					410				415					420			
acc	cag	cct	aca	tgc	agg	tca	ccc	tcc	cac	aag	gtc	cct	gac	ttg	aag	1412	
Thr	Gln	Pro	Thr	Cys	Arg	Ser	Pro	Ser	His	Lys	Val	Pro	Asp	Leu	Lys		
				425				430						435			
aca	tca	gag	gtt	gag	aag	gcc	agt	ccc	tgt	cca	tca	cct	ggc	tct	tgt	1460	
Thr	Ser	Glu	Val	Glu	Lys	Ala	Ser	Pro	Cys	Pro	Ser	Pro	Gly	Ser	Cys		
			440					445					450				
cac	cca	ccc	aat	agc	agt	ggg	gcc	cca	gtg	ctc	atc	aaa	gcc	agg	tcc	1508	
His	Pro	Pro	Asn	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Val	Leu	Ile	Lys	Ala	Arg	Ser		
		455					460					465					
ctg	agc	gtc	cag	cat	gtg	ccc	agc	tcc	cag	gaa	gca	gcc	gag	ggc	agc	1556	
Leu	Ser	Val	Gln	His	Val	Pro	Ser	Ser	Gln	Glu	Ala	Ala	Glu	Gly	Ser		
		470				475					480						
atc	cgc	tgc	cgg	tct	cgg	agt	atc	cag	tac	tgt	gtt	tcc	caa	gat	gga	1604	
Ile	Arg	Cys	Arg	Ser	Arg	Ser	Ile	Gln	Tyr	Cys	Val	Ser	Gln	Asp	Gly		
485					490					495					500		
gct	gct	tcc	ctg	act	gag	agc	aag	ccc	act	ggc	tcc	cca	gcc	tcc	ctg	1652	
Ala	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Ser	Lys	Pro	Thr	Gly	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu		
				505					510					515			
aag	acc	cgt	cca	tcc	cag	ctt	cca	gtg	tca	gac	cag	acc	tct	cca	tgc	1700	
Lys	Thr	Arg	Pro	Ser	Gln	Leu	Pro	Val	Ser	Asp	Gln	Thr	Ser	Pro	Cys		
			520					525					530				
aaa	tgc	aca	tgc	aag	gaa	cca	tct	cct	gtg	tcc	ccc	atc	act	gtg	ctc	1748	
Lys	Cys	Thr	Cys	Lys	Glu	Pro	Ser	Pro	Val	Ser	Pro	Ile	Thr	Val	Leu		
		535					540					545					
aag	gct	gga	ggc	acc	aaa	gca	cct	ccc	caa	cac	ctg	ccc	ctg	tca	cca	1796	
Lys	Ala	Gly	Gly	Thr	Lys	Ala	Pro	Pro	Gln	His	Leu	Pro	Leu	Ser	Pro		
		550				555					560						
gcc	ctg	aca	cgg	gca	gta	gaa	ggc	gtc	cag	tac	att	gca	gac	cac	ctc	1844	
Ala	Leu	Thr	Arg	Ala	Val	Glu	Gly	Val	Gln	Tyr	Ile	Ala	Asp	His	Leu		
565					570				575						580		
aag	gca	gaa	gac	aca	gac	ttc	tcg	gtg	aag	gag	gac	tgg	aaa	tac	gtg	1892	
Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Asp	Phe	Ser	Val	Lys	Glu	Asp	Trp	Lys	Tyr	Val		
				585				590						595			

gcc atg gtc att gac cga atc ttc ctc tgg atg ttc atc att gtc tgc 1940  
 Ala Met Val Ile Asp Arg Ile Phe Leu Trp Met Phe Ile Ile Val Cys  
 600 605 610

ctt ctg ggc act gtg gga ctc ttc ctg cct cca tgg ttg gct ggt atg 1988  
 Leu Leu Gly Thr Val Gly Leu Phe Leu Pro Pro Trp Leu Ala Gly Met  
 615 620 625

atc tag ggaatagcgg cacctagctc ccaggtctct acagggccat gcgactcgtc 2044  
 Ile

agtcacccac atcttccaaa cggcccatga gacacctagg agagagagat gctgccctgg 2104  
 ttgaccctgg ttctagtcag gccacaggcc tggttggagc tagttgagga ctgatatagt 2164  
 tacaggctga gtccctcatt aaagtctctc cagagcaagt gacagtcact ccctggctta 2224  
 cagacagcac acacccatct gtgtcacaga gaatgatcca gtgttgatct cagttgtcct 2284  
 ttgaggccaa aacaattcat ccccttcag gaaccagagc ccctcgtgct gtgggattcc 2344  
 tacggcccag gaaattccca tgggtgctctg ctggccacac cctctccctc ccataaatgt 2404  
 gggtccctca accctccagg ctgggctgct ctctgactca aaggtgtcag atgtaagccc 2464  
 cggcagggttt ttatcttgggt taggttgaag cgaattggta agaaatagag cagtgagata 2524  
 tgtggatgag tcccactcac aggtgaatga gtgcagggtc tcacaggaag agtgaggcac 2584  
 cacaggactc ctgcttccat ctcagggtca caggcatcaa tcatgagcat ttcctagggt 2644  
 ccataaaccc gaggagggca agggcataga gggctcagg gttgtgatgg agccaaatcc 2704  
 tgtccagggc ctgggccgtt catcccctca tggatcttcc ttgatatccc tgtatgtttc 2764  
 tgcctctctg gaattagaag actgaaagta agatttctca tcacggtcct gtgggtgtggc 2824  
 cacagttcac ctgagcacat ctctctagac cagtaggagt ggtgcgaagc cccttcaatg 2884  
 ttgtagaata gcgtgagctg ccaagagact tctaagcaaa acaggctctg tgactcattt 2944  
 ttcgagggcc atcgaccaag tcttaggggt gcctcaccct gtctgccttg cacttaggga 3004  
 agacccgaga gggttcctctt ccccttccca agatggcacc aggcaaccta gagaaccac 3064  
 cgtggtggga tgggagaacg aacatgctgt gcacatctct atgagattcc actgagtga 3124  
 gccagaaca tgggaggcat gcaagaaatc accctgtgtc gtgggtcccag ttgaccctcc 3184

gctgtctcca ccagccaggt gggtttcaca gagctgggcc ctgcaccctc agccaagctg 3244  
ttctaggccc tgaagctgag gtccctgttt ggatagtcct ggggactgca gaatgaaaga 3304  
agaacttaat gaacgcacca agcctccagt aggtacggct gccacctccg tggtatgact 3364  
tgcccatccc agctgaatga ggatgtcagg aaggagggtat gccagagggc cagcattgcc 3424  
tttacctgac tacctacagg caaatccacc tttaaacaca gagctgctgg acatccaggg 3484  
tgctggtggg aaaggaactc cacactggga gccccaggcc attcctatga acaggaaggg 3544  
gatgcagagg cctggtctct gaactctgga tattgttcca ggtcttcctt agagtcctaa 3604  
gggcatcgag gatcccatct gccatgtttc agtctgccct ccactgactg actagatctc 3664  
tagcccctat attggaactg tcgggatgct gcaagatgac cctggtgggg aaattcatgc 3724  
cagaatctgg gaccaagggg aacacaagcc ccagtgatga agacagcagg taacacctga 3784  
cagatgtgtg ttctaccatt atggtgcata cgtggctcca accacaagaa atgcagacaa 3844  
cagtgagat cagggcaagg ccattgtgac atggaacagg accgctgtgc tgggtctcttc 3904  
agggttagga aaactgaact gctgggatgc tcctgacagg ctacccactt ccccctacct 3964  
cccaacacac attcacaagc cagaaaagga aaataaaaca ccgtgttctc cccattccca 4024  
ctcagccggc cttttgtctg cctgcttcca gtgttgatat gtgttcaaga taaagttcag 4084  
ttagggcaga atgcttgatt taagactttt gaaccagtga gctttaaaga acagagactg 4144  
tgtggcccca gccctctga tacgtagaca ttatctcccc aaagctccca gtcctcccag 4204  
tctaccccat cccattagac agcatcaact caaatgtgag tcttgagac cagttcggct 4264  
agccatcata tgtctgggaa tcccatattg gactctgcaa tgtctggctt ctttcgcttg 4324  
tgtggccaag gctcatctgc ggtgttgtgt gtgatagact cattgctgtt gtgtgcttgt 4384  
tggtatcttag ttgtttctgt ctgaataaac cgagtcgtgg tgtcttcccc caaaaaaaaa 4444  
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4504  
aaaaa 4508

<210> 5  
<211> 629



&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 5

Met Glu Ile Gly Gly Ser Gly Ala Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Pro  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Thr Gly Leu Leu Pro Ala Ser Ser His Ile  
20 25 30

Glu Thr Arg Ala His Ala Glu Glu Arg Leu Leu Lys Arg Leu Phe Ser  
35 40 45

Gly Tyr Asn Lys Trp Ser Arg Pro Val Ala Asn Ile Ser Asp Val Val  
50 55 60

Leu Val Arg Phe Gly Leu Ser Ile Ala Gln Leu Ile Asp Val Asp Glu  
65 70 75 80

Lys Asn Gln Met Met Thr Thr Asn Val Trp Val Lys Gln Glu Trp His  
85 90 95

Asp Tyr Lys Leu Arg Trp Asp Pro Gly Asp Tyr Glu Asn Val Thr Ser  
100 105 110

Ile Arg Ile Pro Ser Glu Leu Ile Trp Arg Pro Asp Ile Val Leu Tyr  
115 120 125

Asn Asn Ala Asp Gly Asp Phe Ala Val Thr His Leu Thr Lys Ala His  
130 135 140

Leu Phe Tyr Asp Gly Arg Val Gln Trp Thr Pro Pro Ala Ile Tyr Lys  
145 150 155 160

Ser Ser Cys Ser Ile Asp Val Thr Phe Phe Pro Phe Asp Gln Gln Asn  
165 170 175

Cys Thr Met Lys Phe Gly Ser Trp Thr Tyr Asp Lys Ala Lys Ile Asp

180

185

190

Leu Val Ser Met His Ser Arg Val Asp Gln Leu Asp Phe Trp Glu Ser  
195 200 205

Gly Glu Trp Val Ile Val Asp Ala Val Gly Thr Tyr Asn Thr Arg Lys  
210 215 220

Tyr Glu Cys Cys Ala Glu Ile Tyr Pro Asp Ile Thr Tyr Ala Phe Ile  
225 230 235 240

Ile Arg Arg Leu Pro Leu Phe Tyr Thr Ile Asn Leu Ile Ile Pro Cys  
245 250 255

Leu Leu Ile Ser Cys Leu Thr Val Leu Val Phe Tyr Leu Pro Ser Glu  
260 265 270

Cys Gly Glu Lys Val Thr Leu Cys Ile Ser Val Leu Leu Ser Leu Thr  
275 280 285

Val Phe Leu Leu Leu Ile Thr Glu Ile Ile Pro Ser Thr Ser Leu Val  
290 295 300

Ile Pro Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Thr Met Ile Phe Val Thr  
305 310 315 320

Leu Ser Ile Val Ile Thr Val Phe Val Leu Asn Val His His Arg Ser  
325 330 335

Pro Arg Thr His Thr Met Pro Ala Trp Val Arg Arg Val Phe Leu Asp  
340 345 350

Ile Val Pro Arg Leu Leu Phe Met Lys Arg Pro Ser Val Val Lys Asp  
355 360 365

Asn Cys Arg Arg Leu Ile Glu Ser Met His Lys Met Ala Asn Ala Pro  
370 375 380

Arg Phe Trp Pro Glu Pro Glu Ser Glu Pro Gly Ile Leu Gly Asp Ile  
385 390 395 400

Cys Asn Gln Gly Leu Ser Pro Ala Pro Thr Phe Cys Asn Arg Met Asp  
405 410 415

Thr Ala Val Glu Thr Gln Pro Thr Cys Arg Ser Pro Ser His Lys Val  
420 425 430

Pro Asp Leu Lys Thr Ser Glu Val Glu Lys Ala Ser Pro Cys Pro Ser  
435 440 445

Pro Gly Ser Cys His Pro Pro Asn Ser Ser Gly Ala Pro Val Leu Ile  
450 455 460

Lys Ala Arg Ser Leu Ser Val Gln His Val Pro Ser Ser Gln Glu Ala  
465 470 475 480

Ala Glu Gly Ser Ile Arg Cys Arg Ser Arg Ser Ile Gln Tyr Cys Val  
485 490 495

Ser Gln Asp Gly Ala Ala Ser Leu Thr Glu Ser Lys Pro Thr Gly Ser  
500 505 510

Pro Ala Ser Leu Lys Thr Arg Pro Ser Gln Leu Pro Val Ser Asp Gln  
515 520 525

Thr Ser Pro Cys Lys Cys Thr Cys Lys Glu Pro Ser Pro Val Ser Pro  
530 535 540

Ile Thr Val Leu Lys Ala Gly Gly Thr Lys Ala Pro Pro Gln His Leu  
545 550 555 560

Pro Leu Ser Pro Ala Leu Thr Arg Ala Val Glu Gly Val Gln Tyr Ile  
565 570 575

Ala Asp His Leu Lys Ala Glu Asp Thr Asp Phe Ser Val Lys Glu Asp

580

585

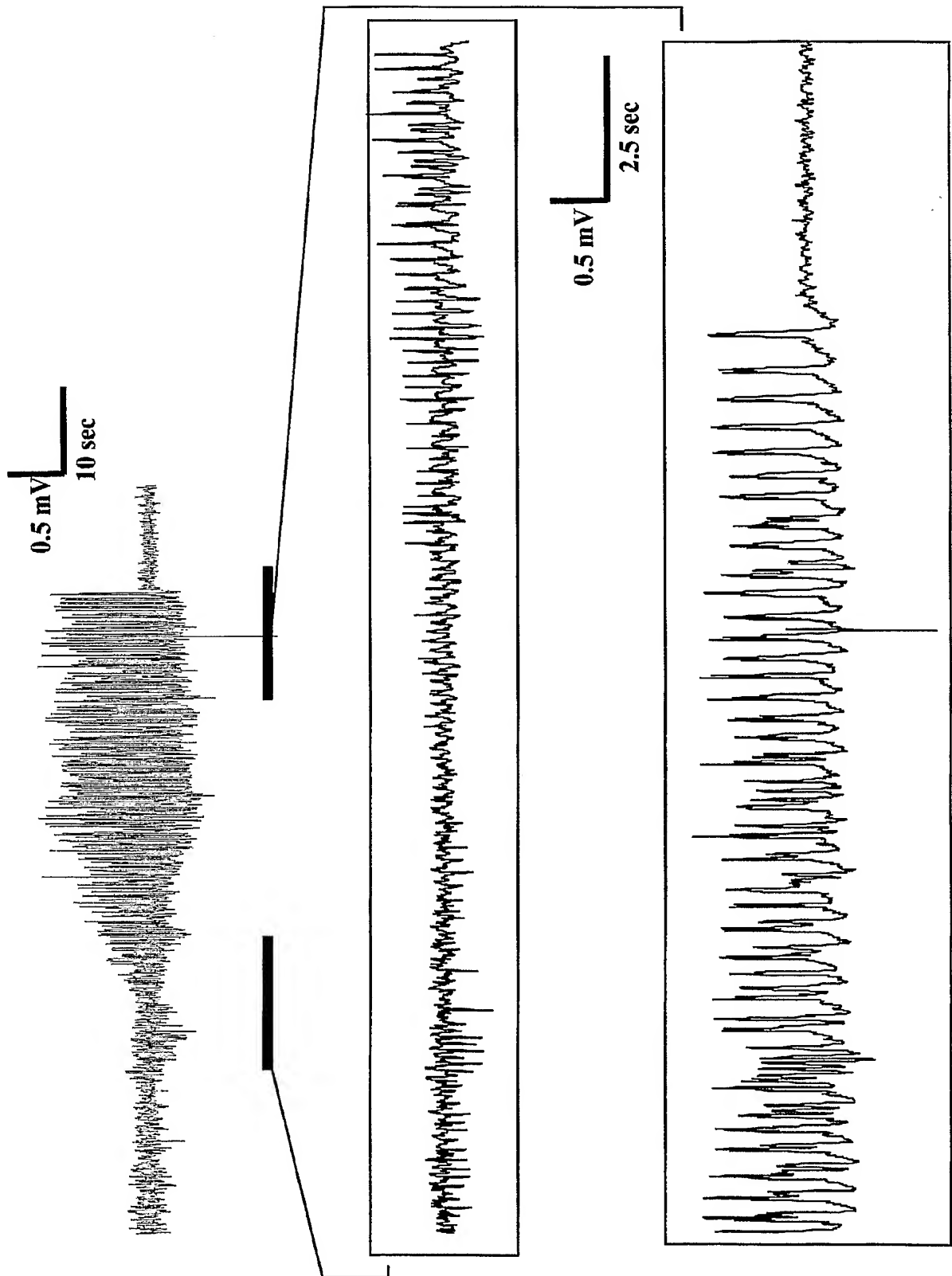
590

Trp Lys Tyr Val Ala Met Val Ile Asp Arg Ile Phe Leu Trp Met Phe  
595 600 605

Ile Ile Val Cys Leu Leu Gly Thr Val Gly Leu Phe Leu Pro Pro Trp  
610 615 620

Leu Ala Gly Met Ile  
625

【書類名】 図面  
【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 ヒト染色体優性夜間前頭葉てんかんと相同の遺伝子異常を有し、かつヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかんと同様の症状（睡眠中のてんかん発作）を有するてんかんモデル動物を提供する。

【構成】 配列番号 1 の第284位SerがLeuに置換したヒト変異型CHRNA4に相当する非ヒト変異型CHRNA4をコードするポリヌクレオチドを導入した全能性細胞を個体発生して得られる非ヒト動物またはその子孫動物であって、体細胞染色体中に上記ポリヌクレオチドを保有し、睡眠中にてんかん発作を自然発症することを特徴とするてんかんモデル動物（CHRNA4：S284L）。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 6 2 9 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 6 0 1 1 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

氏 名

独立行政法人 科学技術振興機構

2. 変更年月日

2 0 0 4 年 4 月 1 日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

氏 名

独立行政法人科学技術振興機構